

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50  
УДК 616.36-004-07:616.153.96-073.584



# Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

А.А. Туркина\*, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** провести сравнительный анализ структуры и функциональных свойств сывороточного альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени методом спектроскопии спинового зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

**Материалы и методы.** В основную группу исследования вошли 70 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и асцитом. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих заболеваний печени. Для оценки структурной и функциональной способности альбумина проводили анализ сывороточного альбумина методом ЭПР-спектроскопии.

**Результаты.** Уровень альбумина в пределах референсных интервалов обнаружен у 37 пациентов (59,8 %). При ЦП показатели нативного альбумина снижаются по мере прогрессирования заболевания с наименьшими значениями в группе ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью ( $p < 0,001$ ). Связывающая эффективность альбумина также снижалась в соответствии с тяжестью ЦП ( $p < 0,001$ ) с минимальными показателями в группе пациентов с ЦП класса С (Me = 25,43 %;  $n = 30$ ;  $p < 0,001$ ). Транспортная активность альбумина снижалась у пациентов с декомпенсацией цирроза с минимальным показателем при ЦП класса С (Me = 26,09 %). У пациентов с декомпенсированным заболеванием детоксикационная эффективность альбумина значительно снижена (ЦП класса В Me = 44,03; ЦП класса С Me = 17,16). Несмотря на нормальные значения сывороточного альбумина у 72,5 % пациентов с ЦП класса В и у 26,7 % с ЦП класса С его нормальная функция была сохранена лишь у 12,3 % при ЦП класса В, а при ЦП класса С шкале Чайлда – Пью не соответствовала норме ни у одного пациента.

**Выводы.** У пациентов с циррозом печени не только снижается уровень сывороточного альбумина, но и нарушаются его физиологические неонкотические свойства. Выраженность данных нарушений возрастает по мере прогрессирования цирроза. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о необходимости использования ЭПР-теста для определения показаний к заместительной терапии альбумином у пациентов с ЦП и асцитом даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации.

**Ключевые слова:** альбумин, ЭПР-спектроскопия, цирроз печени, нативная конформация (DR), свойства альбумина

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

## Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

Anastasia A. Turkina\*, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to conduct a comparative analysis of serum albumin's structural and functional properties in decompensated cirrhotic patients by means of spin prob EPR spectroscopy.

**Materials and methods.** The main study group included 70 patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. The control group consisted of 12 healthy volunteers, comparable in gender and age, without liver diseases. To assess the structural and functional ability, serum albumin was analyzed by EPR spectroscopy.

**Results.** Albumin levels within reference intervals were found in 37 patients (59.8 %). The native albumin index decrease in cirrhotic patients as the disease progressed with the lowest values in the Child – Pugh C group ( $p < 0.001$ ). The binding efficiency of albumin decreased in accordance with the severity of cirrhosis with minimal albumin binding capacity in the Child – Pugh C (Me = 25.43 %;  $n = 30$ ;  $p < 0.001$ ). The transport activity of RTQ albumin decreased in patients with decompensated cirrhosis, the lowest transport ability was observed in the Child – Pugh C group

( $Me = 26.09\%$ ). In patients with decompensated disease the detoxification potential was significantly reduced: Child – Pugh B —  $Me = 44.03\%$ ; Child – Pugh C —  $Me = 17.16\%$ . Despite the normal values of serum albumin in 72.5% of patients with cirrhosis B and in 26.7% in the cirrhosis C group, only 12.3% in the cirrhosis B group had normal albumin function and in cirrhosis C no patients had normal albumin function.

**Conclusion.** There were not only serum concentration depletion in cirrhotic patients, but also albumin physiological non-oncotic properties were violated. The severity of these changes increased with the progression of cirrhosis. Our data allow us to raise the question of the need to use the EPR test to determine indications for albumin replacement therapy in patients with cirrhosis and the presence of ascites, even at normal values of its serum concentration

**Keywords:** albumin, EPR spectroscopy, liver cirrhosis, native conformation (DR), properties of albumin

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

## Введение

Наиболее распространенным белком в сосудистом русле является альбумин, составляя более половины всех белков плазмы [1]. Альбумин — молекула в форме сердца с периодом полураспада около 19 дней [2]. За счет отрицательного заряда и большой молекулярной массы альбумин является основным модулятором распределения внутрисосудистой и межклеточной жидкостей и участвует в поддержании онкотического давления [3].

В последнее время все большее внимание уделяется неонкотическим свойствам альбумина. Он связывает и транспортирует различные биологические субстанции, участвует в детоксикации эндогенных и экзогенных соединений, выполняет антиоксидантную, иммуномодулирующую и эндотелиопротективную функции [4, 5].

Неонкотические свойства альбумина зависят от его молекулярной структуры, меняющейся под воздействием физиологических и патологических процессов [6]. Молекула альбумина состоит из 35 остатков цистеина; 34 цистеиновых остатка участвуют в образовании дисульфидных связей [7]. Однако единственный цистеиновый остаток в положении 34 (Cys34) остается свободным [8]. Альбумин может находиться в трех состояниях, в зависимости от статуса Cys34: меркаптальбумин с восстановленным Cys34, обратимо окисленный немеркаптальбумин-1; необратимо окисленный немеркаптальбумин-2 [9, 10]. Обратимое и необратимое окисление Cys34, основного антиоксидантного сайта молекулы, а также неокислительные изменения (гликирование, цистеинилирование, сульфенилирование, усечение C- и N-концевой части молекулы) увеличиваются при декомпенсированном циррозе, коррелируют с тяжестью заболевания и прогнозом пациента [11, 12]. У госпитализированных пациентов окисленные и усеченные по N-концу изоформы были независимо связаны с асцитом, почечной недостаточностью и бактериальной инфекцией [12]. Полученные данные легли в основу концепции «эффективной концентрации альбумина» (eAlb), которая подразумевает, что глобальная функция альбумина связана не только

с его концентрацией в сыворотке, но и с сохранением его структурной целостности [13]. Так, в небольшом числе современных работ показано, что при декомпенсированном циррозе печени, наряду с количественным дефицитом циркулирующего альбумина, происходит повреждение его молекулярной структуры. Это связано с системным воспалением и окислительным стрессом [12, 13]. Вместе с тем единичность подобных работ создает предпосылки для дальнейших исследований в данной области.

## Материалы и методы

Пациенты с декомпенсированным ЦП и наличием асцита ( $n = 70$ ) составили основную группу, разделенную на две подгруппы в зависимости от тяжести цирроза по шкале Чайлда — Пью (B и C классы). В контрольную группу вошли 12 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих лабораторных и инструментальных признаков заболеваний печени и иных заболеваний, способных влиять на свойства альбумина. Исследование проводилось с декабря 2020 по октябрь 2022 г.

Критериями включения служили: информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании, установленный диагноз декомпенсированного цирроза печени на основании клинического, инструментального и лабораторного обследования; наличие отечно-асцитического синдрома.

К критериям исключения отнесены следующие состояния: возраст менее 18 лет, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и другие онкологические состояния, обострение хронических заболеваний, перенесенная инфекция COVID-19 в течение 14 недель, иммунодефицит (ВИЧ, СПИД), декомпенсация сопутствующей патологии, послеоперационный период (до 14 суток), сепсис, септический шок.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, № 31-20 от 11.11.2020.

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены стандартные медицинские

исследования. Оценка тяжести заболевания оценена по шкале Чайлда – Пью.

Для оценки структурных и функциональных свойств альбумина использовали метод спектроскопии спинного зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Измерения производили на анализаторе «ESR-Analysator MMS 01-08» производителя «MedInnovation GmbH», Германия. Использовали набор реагентов для определения *in vitro* функциональности альбумина в сыворотке крови методом спинного зонда «MMS-kit-SA01», производителя «MedInnovation GmbH», Германия.

В ходе исследования оценивали следующие показатели:

– Determination Ratio (DR) – параметр, характеризующий молекулу альбумина, степень конформационной подвижности, гибкость сывороточного альбумина;

– Binding Efficiency (BE) – связывающая эффективность, физико-химическая характеристика сайтов связывания жирных кислот;

– Real Transport Quality (RTQ) – транспортная эффективность;

– Detoxification Efficiency (DTE) – детоксикационная способность, характеризующая эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов альбумином.

Величины показателей функциональности альбумина выражаются в процентах, показатель нативности конформации – в условных единицах.

#### Описание методов статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса – Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна – Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

#### Характеристика пациентов, включенных в исследование

При анализе полученных нами данных выяснилось, что группы были сопоставимы по полу, возрасту. Группы преимущественно составляли женщины ( $p = 0,090$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Средний возраст пациентов с ЦП составлял  $53 \pm 13$  года, здоровых лиц –  $42 \pm 16$  года. Статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,082$ ) (используемый метод: *F*-критерий Фишера).

Распределение по полу и возрасту участников исследования представлено в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу

Table 1. Distribution by sex depending on the groups being studied

Показатель Index	Категории Categories	Исследуемые группы Study Groups		<i>p</i>
		Группа ЦП <i>n</i> (%) Liver cirrhosis group <i>n</i> (%)	Группа контроля <i>n</i> (%) Control group <i>n</i> (%)	
Пол Sex	Женщины Women	45 (64,6)	8 (66,7)	0,090
	Мужчины Men	25 (35,4)	4 (33,3)	

Таблица 2. Распределение участников исследования по возрасту

Table 2. Age distribution depending on the groups under study

Показатель Index	Категории Categories	Возраст Age			<i>p</i>
		M ± SD	95% ДИ 95% CI	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	53 ± 13	48–57	40	0,082
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	51 ± 9	48–55	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	42 ± 16	32–53	12	

Преобладающей причиной цирроза печени была алкогольная этиология (69,5 %), реже встречались вирусный и смешанный генез заболевания (7,3 и 6,1 % соответственно). Этиология ЦП не влияла на тяжесть заболевания по шкале Чайлда – Пью. Статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,299$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Асцит I степени по IAC регистрировался у 28 обследованных (34,1 %), II степени у – 26 (31,7 %): III степени – у 16 (19,5 %). В группе ЦП класса В по Чайлда – Пью асцит I степени наблюдался у 25 (62,5 %) пациентов, II степени – у 9 (22,5 %) и III степени – у 6 (15,0 %). В группе ЦП

С класса: I степени – 3 (10,0 %), II степени – 17 (56,7 %), III степени – 10 (33,3 %).

Уровень альбумина в пределах референсных интервалов обнаружен у 37 пациентов (59,8 %). ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью диагностирован у 29 пациентов (72,5 %), ЦП класса С – у 8 больных (26,7 %),  $p < 0,001$ .

В ходе проведения ЭПР теста нами были получены следующие результаты.

#### Нативная конформация сывороточного альбумина (DR)

В группе добровольцев показатель DR был выше, чем в группах пациентов с циррозом печени

Таблица 3. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и здоровых добровольцев

Table 3. Native conformation of albumin (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

Показатель Index	Категории Categories	DR (нативность конформации альбумина) DR (native albumin conformation)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	-0,89	-1,74 ÷ -0,19	40	<0,001* <i>p</i> ЦП С – ЦП В < 0,001 <i>p</i> Child – Pugh C – Child – Pugh B < 0.001 <i>p</i> здоровые – ЦП В < 0,001 <i>p</i> healthy – Child – Pugh B < 0.001 <i>p</i> здоровые – ЦП С < 0,001 <i>p</i> healthy – Child – Pugh C < 0.001
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	-2,42	-2,54 ÷ -2,26	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	3,31	2,19–3,80	12	

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note. \* differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

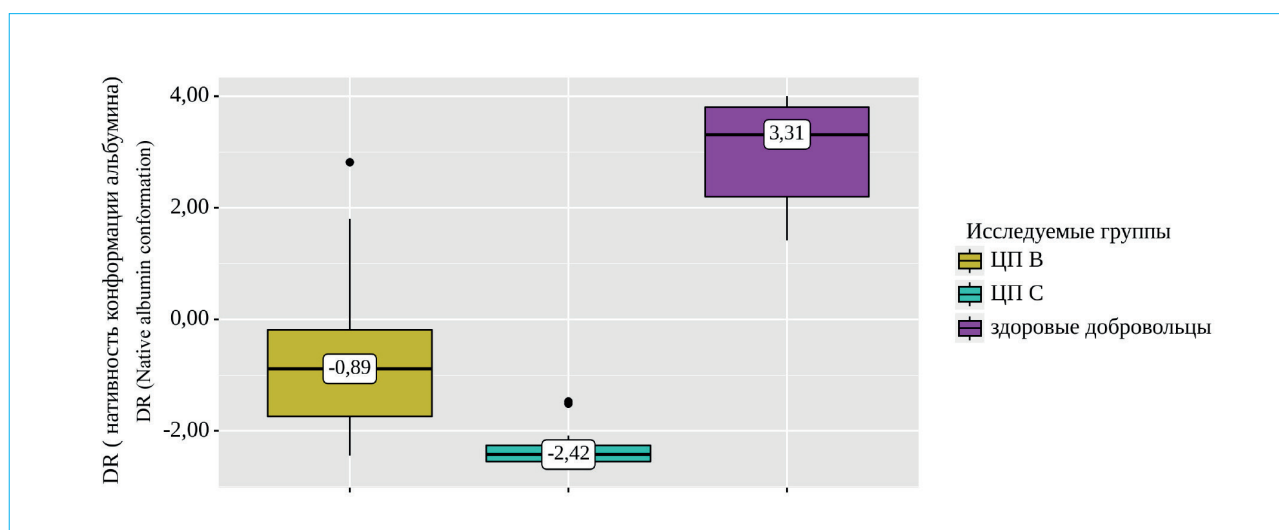


Рис. 1. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых добровольцев.

Fig. 1. Native albumin conformation (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy controls

(Me = 3,31). При анализе данных пациентов с ЦП обращало на себя внимание снижение показателя нативного альбумина по мере прогрессирования заболевания. Так, наименьшие значения регистрировались в группе ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью. Медиана показателя DR в группе ЦП В класса составляла -0,89 ( $p < 0,001$ ), а в группе ЦП С класса – -2,42 ( $p < 0,001$ ).

Результаты анализа представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Выявленные различия между исследованными группами в нативной конформации альбумина были статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса).

По нашему мнению, данный факт, как и высокая степень достоверности различий, могут убедительно

Таблица 4. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп  
Table 4. Analysis of the binding efficacy of albumin (BE) in the studied groups

Показатель Index	Категории Categories	BE (связывающая эффективность) (%) DR (native albumin conformation)			$p$
		Me	Q1–Q3	$n$	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	51,08	40,27–61,68	40	$p < 0,001^*$ $p$ ЦП С – ЦП В $< 0,001$ $p$ Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ $p$ здоровые – ЦП В $< 0,001$ $p$ healthy – Child – Pugh B $< 0,001$ $p$ здоровые – ЦП С $< 0,001$ $p$ healthy – Child – Pugh C $< 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	25,43	20,40–32,18	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	107,05	86,91–125,87	12	

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* differences are statistically significant ( $p < 0,05$ ).



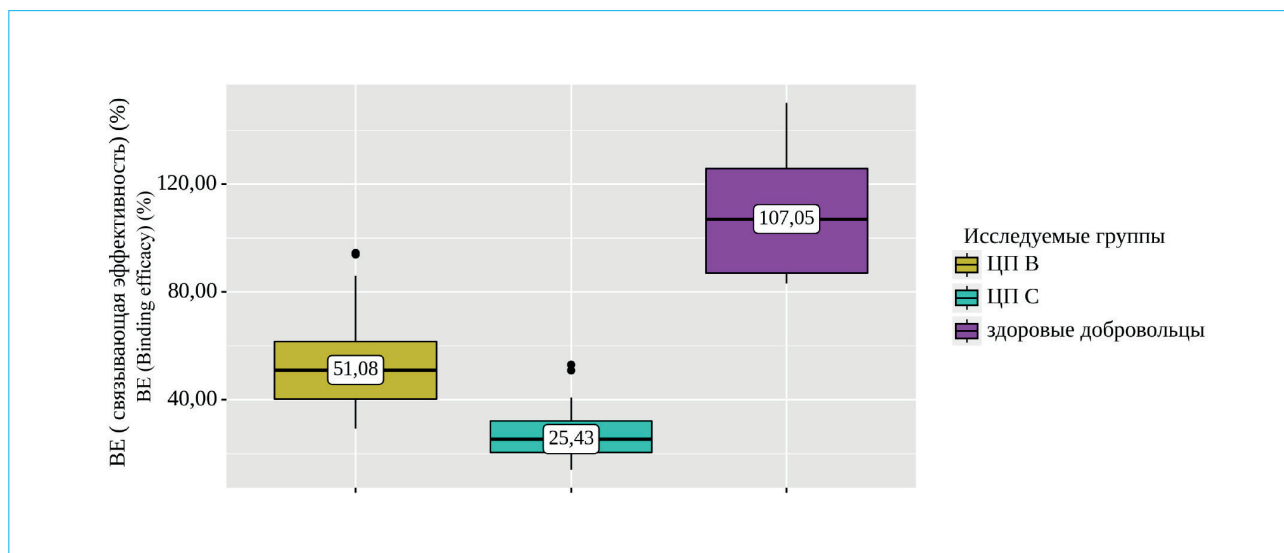


Рис. 2. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп

Fig. 2. Albumin binding efficacy (BE) in the groups under study

свидетельствовать в пользу концепции нарушения нормальной конформации и функциональной полноценности молекулы альбумина у пациентов с ЦП. Аналогичные данные получены в работе итальянских авторов, в которой было проанализировано меньшее число параметров [13].

### Связывающая способность сывороточного альбумина (BE)

По полученным нами данным связывающая эффективность альбумина снижалась в соответствии с тяжестью ЦП ( $p < 0,001$ ). Минимальная связывающая способность альбумина была

Таблица 5. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Table 5. Analysis of albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Показатель Index	Категории Categories	RTQ (транспортная активность) (%) RTQ (transport activity) (%)			$p$
		Me	Q1–Q3	$n$	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	52,30	40,94–64,50	40	$p < 0,001^*$ $p$ ЦП С – ЦП В $< 0,001$ $p$ Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ $p$ здоровые – ЦП В $= 0,005$ $p$ healthy – Child – Pugh B $= 0,005$ $p$ здоровые – ЦП С $< 0,001$ $p$ healthy – Child – Pugh C $< 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	26,09	21,20–33,45	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	82,17	72,73–87,09	12	

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note. \* differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

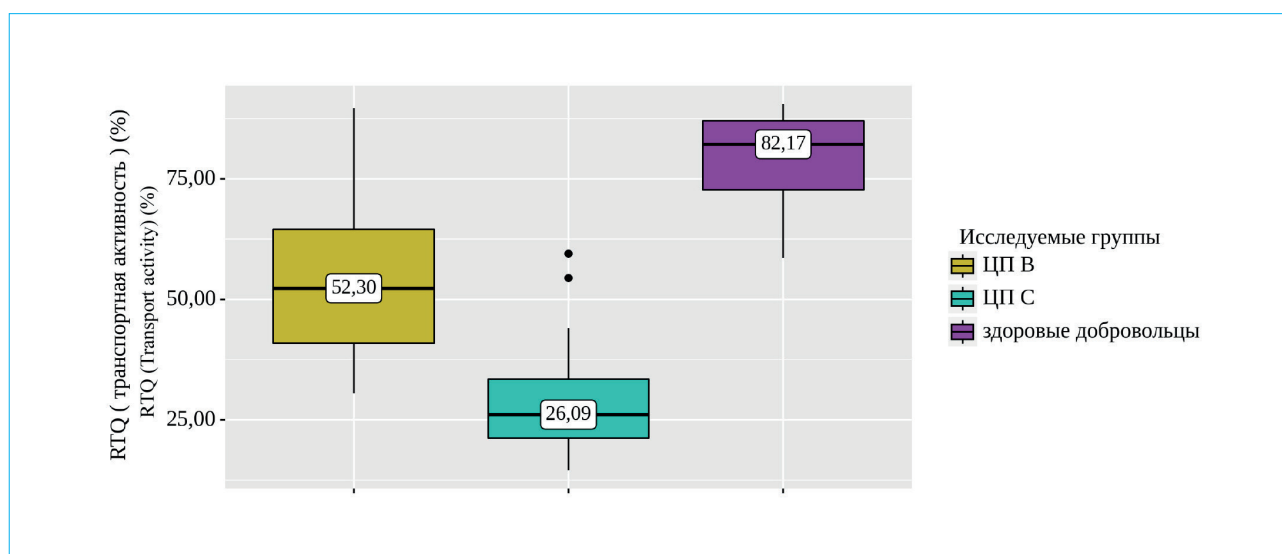


Рис. 3. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

Fig. 3. Albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

обнаружена в группе пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью (Me = 25,43 %;  $n = 30$ ;  $p < 0,001$ ). В группе ЦП В связывающая способность альбумина также была существенно снижена (Me = 51,08 %) по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). В группе здоровых добровольцев связывающая способность ВЕ находилась в пределах нормальных значений.

Анализ связывающей активности альбумина ВЕ у исследуемых групп представлен в таблице 4 и на рисунке 2.

При оценке различий в связывающей способности альбумина нами также были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) между исследуемыми группами (*используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса*). Данный результат полностью соотносится с нашими находками относительно других неонкотических свойств альбумина и говорит о комплексном характере нарушения его свойств. По-видимому, данный феномен может клинически проявляться снижением связывания альбумина с рядом лекарственных препаратов и билирубином.

### Транспортная активность альбумина (RTQ)

Транспортная активность альбумина RTQ также существенно зависела от тяжести основного заболевания. RTQ не изменялась в контрольной группе (Me = 82,17 %). При этом существенное снижение данного показателя регистрировалось у пациентов с декомпенсацией цирроза, а наименьшая транспортная способность наблюдалась в группе ЦП класса С (Me = 26,09 %).

Анализ транспортной активности альбумина RTQ представлен в таблице 5 и на рисунке 3.

Различия в транспортной функции между группами также были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ) (*используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса*).

Выявленные нарушения транспортной функции могут объяснять снижение возможности альбумина транспортировать неконъюгированный билирубин, а также ряд токсинов, что сочетается со снижением детоксикационной эффективности альбумина, о чем будет сказано ниже.

### Детоксикационная эффективность альбумина (DTE)

Способность к детоксикации альбумина не изменялась в группе здоровых лиц (Me = 92,50). У пациентов с декомпенсированным заболеванием детоксикационный потенциал был значительно снижен: ЦП В класса Me = 44,03; ЦП С Me = 17,16. Результаты анализа представлены в таблице 6 и на рисунке 4.

Выявленные различия между группами были существенными и достоверными ( $p < 0,001$ ) (*используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса*). Подобная динамика выраженного снижения детоксикационной способности альбумина четко отражает тяжесть процессов системной интоксикации у больных с декомпенсированным циррозом печени.

С учетом выявленных существенных изменений функциональных свойств альбумина у пациентов с ЦП нами было принято решение также проанализировать, на сколько эти сдвиги являются следствием гипоальбуминемии или же они связаны с основным заболеванием. Для этой цели мы соотнесли распространенность этих явлений в исследуемых группах и получили следующие результаты.

Таблица 6. Анализ детоксикационной эффективности (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Table 6. Analysis of detoxification efficacy (DTE) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Показатель Index	Категории Categories	DTE (детоксикационная эффективность) (%) DTE (Detoxification Efficiency) (%)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	44,03	25,94–62,07	40	$<0,001^*$ $p$ ЦП С – ЦП В $< 0,001$ $p$ Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ $p$ здоровые – ЦП В = 0,001 $p$ healthy – Child – Pugh B = 0.001 $p$ здоровые – ЦП С < 0,001 $p$ healthy – Child – Pugh C < 0,001
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	17,16	10,35–25,00	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	92,50	81,86–156,59	12	

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

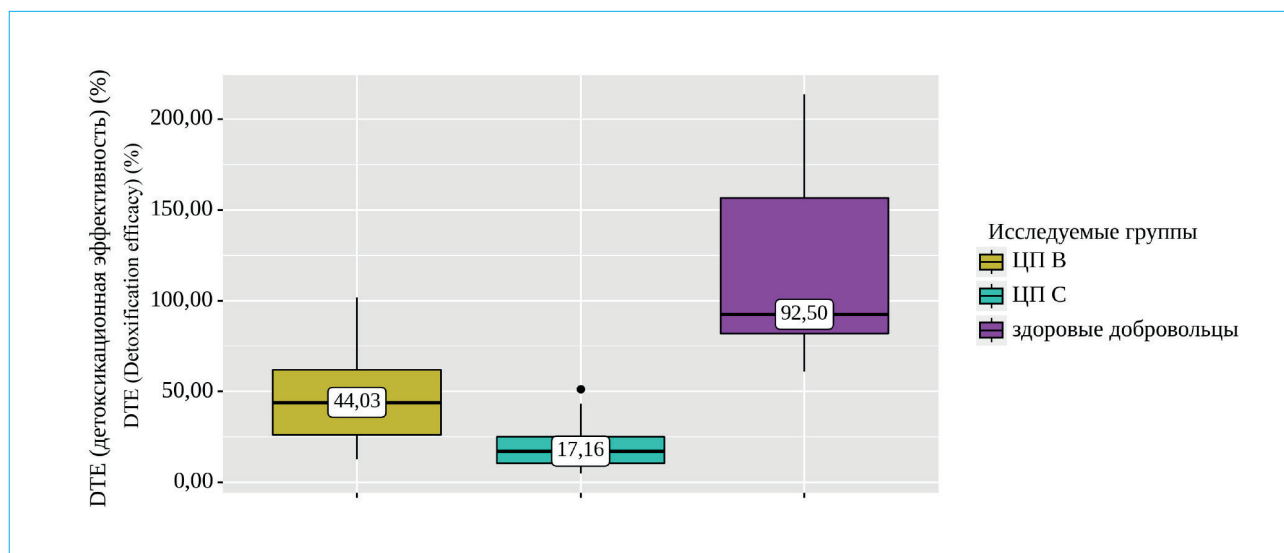


Рис. 4. Анализ детоксикационной активности альбумина (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

Fig. 4. Detoxification efficacy (DTE) in decompensated cirrhotic patients and in healthy controls

Анализ уровня сывороточного альбумина у декомпенсированных пациентов с асцитом и в здоровой популяции представлен в таблице 7 и на рисунке 5.

Выявленные нами различия между группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Анализ показателя нативной конформации альбумина (DR) у исследуемых групп представлен в таблице 3 и на рисунке 6.

Было обнаружено, что, несмотря на сохранение нормальных значений сывороточного альбумина у 72,5 % пациентов с ЦП класса В и у 26,7 % с ЦП класса С, его нормальная функция была сохранной



Таблица 7. Уровень сывороточного альбумина у декомпенсированных пациентов с асцитом и у здоровых добровольцев

Table 7. Serum albumin levels in decompensated patients with ascites and in healthy volunteers

Показатель Index	Категории Categories	Исследуемые группы Study Groups			<i>p</i>
		ЦП В	ЦП С	Здоровые добровольцы	
Уровень сывороточного альбумина (г/л) Serum albumin level (g/l)	Норма Normal	29 (72,5)	8 (26,7)	12 (100,0)	$<0,001^*$ $p$ ЦП С – ЦП В $<0,001$ $p$ Child-Pugh C – Child – Pugh B $<0,001$ $p$ здоровые – ЦП В = 0,041 $p$ healthy – Child – Pugh B = 0,041 $p$ здоровые – ЦП С $<0,001$ $p$ healthy – Child – Pugh C $<0,001$
	Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	11 (27,5)	22 (73,3)	0 (0,0)	

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note. \* differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

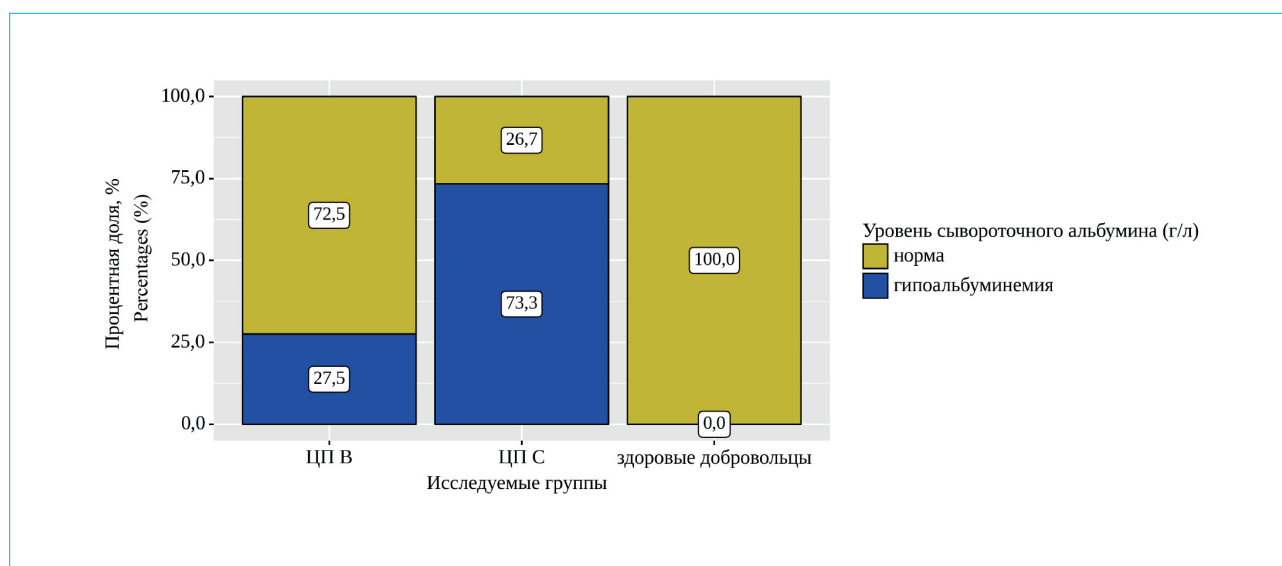


Рис. 5. Уровень сывороточного альбумина в зависимости от исследуемых групп.

Fig. 5. Serum albumin levels depending on the study groups (Liver cirrhosis Child – Pugh C and B classes and healthy volunteers)

лишь у 12,3 % при ЦП класса В, а при ЦП С не соответствовала норме ни у одного пациента (см. рис. 5, 6).

Наши результаты убедительно показали, что, помимо снижения концентрации альбумина, у пациентов с циррозом печени развивается значимая функциональная неполноценность самого

циркулирующего альбумина. Это, безусловно, усугубляет течение болезни, нарушая транспортную, детоксикационную и иные функции данной молекулы. Полученные в ходе исследования результаты являются уникальными и, по нашим данным, в литературе у исследованной категории пациентов ранее не описаны.

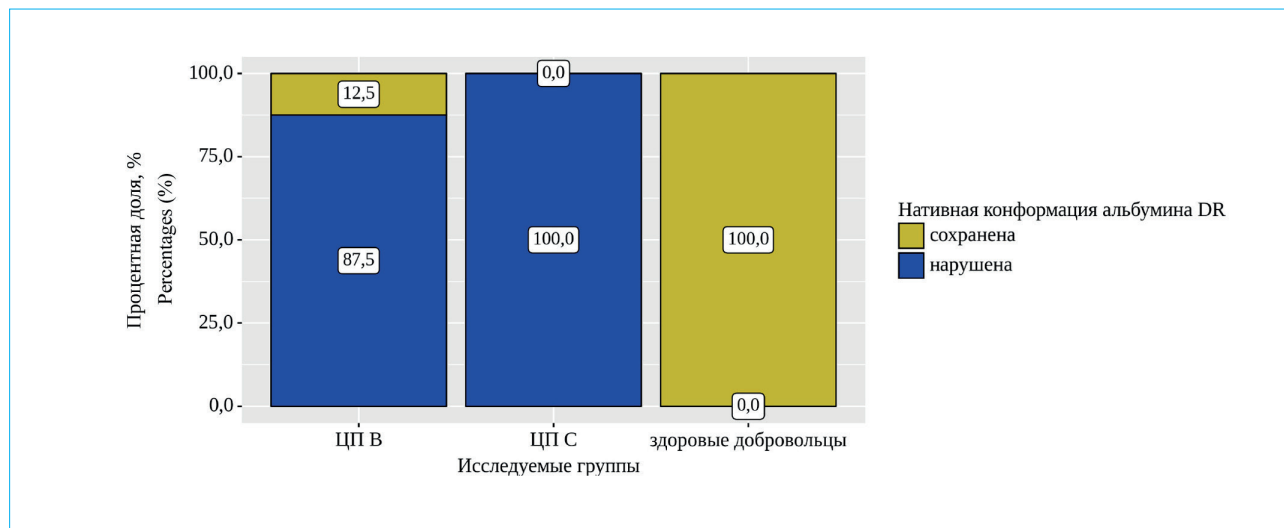


Рис. 6. Доля испытуемых в группах пациентов и здоровых добровольцев с нарушением молекулярной структуры альбумина.

Fig. 6. The proportion of subjects in groups of patients and healthy volunteers with an impaired molecular structure of albumin

Среди обсуждаемых причин повреждения белков при циррозе в ряде работ указываются такие посттрансляционные изменения, как окисление, нитрование, гликозилирование, ацетилирование и убиквитинирование. Модифицированные белки с измененной функцией способствуют дальнейшему прогрессированию патологии печени [14].

При циррозе печени к наиболее часто встречающимся изменениям альбумина на уровне посттрансляционных изменений относят обратимое и необратимое окисление остатка цистеина-34 (Cys-34), основного антиоксидантного сайта молекулы, а также неокислительные изменения, включая усечение С- и N-концевой части молекулы или гликирование — данные изменения усиливаются при прогрессировании цирроза печени и коррелируют с тяжестью заболевания [12].

Полученные нами данные подтверждают единичными работами, в которых также описаны изменения свойств альбумина у больных с циррозом печени [13, 14]. Однако в выше упомянутых работах не поведился анализ всех четырех показателей и интерпретация влияния ЦП на изменения свойств альбумина. Этот пробел в данных восполнен в нашей работе.

### Литература / References

1. Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский Совет*. 2020;5:62–9. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:62–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69]
2. Karimia M., Bahramia S.B., Ravaric S.B., Zangabadd P.S., Mirshekarie H., Bozorgomidf M., et al. Al-

### Заключение

Цирроз печени приводит не только к снижению концентрации альбумина, но и к значимому нарушению его функциональных свойств. Распространенность функциональных нарушений альбумина встречается достоверно чаще гипоальбуминемии *per se* у больных с ЦП: при ЦП класса В может достигать практически 90 %, при ЦП в классе С встречается у 100 % больных. Наличие нормальной концентрации сывороточного альбумина может создать эффект ложного благополучия, не отражающего функциональной неполноценности циркулирующей молекулы с позиций детоксикационной, транспортной способности и иных критически важных свойств. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом нарушаются структурная конфигурация молекулы альбумина и ее физиологические функции. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о необходимости использования ЭПР-теста для определения показаний к заместительной терапии альбумином у пациентов с ЦП и асцитом даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации. Также большой интерес представляет использование данного теста для более точной оценки тяжести ЦП.

- bumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(11):1609–23. DOI: 10.1080/17425247.2016.1193149
3. Tufoni M., Baldassarre M., Zaccherini G., Antognoli A., Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2020;1–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1

4. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58:1836–46. DOI: 10.1002/hep.26338
5. Casulleras M., Alcaraz-Quiles J., Duran-Güell M., Flores-Costa R., Titos E, López-Vicario C., Horrillo R., et al. FRI-111-albumin modulates endosomal TLR9 signaling in human peripheral leukocytes: a mechanism for its anti-inflammatory role in ACLF. *J Hepatol*. 2019;70:e436. DOI: 10.1016/s0618-8278(19)30856-4
6. Naldi M., Baldassarre M., Domenicali M., Bartolini M., Caraceni P. Structural and functional integrity of human serum albumin: analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;144:138–53. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.04.023
7. Zunszain P.A., Ghuman J., McDonagh A.F., Curry S. Crystallographic analysis of human serum albumin complexed with 4Z,15E-bilirubin-IXalpha. *J Mol Biol*. 2008;381(2):394–406. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.06.016
8. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*. 2005;41:1211–9. DOI: 10.1002/hep.20720
9. Hayashi T., Suda K., Imai H., Era S. Simple and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the investigation of dynamic changes in the redox state of rat serum albumin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;772(1):139–46. DOI: 10.1016/s1570-0232(02)00068-5
10. Lotosh N.Y., Savelyev S.V., Selishcheva A.A. Glycation of albumin in vitro at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis*. 2015;13(2):42–6
11. Baldassarre M., Domenicali M., Naldi M., Laggetta M., Giannone F.A., Biselli M., et al. Albumin homodimers in patients with cirrhosis: clinical and prognostic relevance of a novel identified structural alteration of the molecule. *Sci Rep*. 2016;6:35987. DOI: 10.1038/srep35987
12. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberto M., Biselli M., et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
13. Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M., et al. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–73. DOI: 10.1002/hep.31798
14. Gligorijević N., Minić S., Nedić O. Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World J Gastroenterol*. 2022;28(29):3780–92. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3780

### Сведения об авторах

**Туркина Анастасия Андреевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

### Information about the authors

**Anastasia A. Turkina\*** — PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Marina V. Mayevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 22.11.2022 Принята: 10.02.2023 Опубликовано: 27.02.2023  
Submitted: 22.11.2022 Accepted: 10.02.2023 Published: 27.02.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author